

Висновок**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
тофацитинібу цитрат**

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 15.01.2024

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 15.01.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

КСЕЛЬЯНЗ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг; по 14 таблеток у блістері; по 1 або 4 блістери у картонній пачці.

РП: UA/14485/01/01; термін дії з 20.07.2020 по 20.07.2025.

Виробник: Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ (виробництво за повним циклом), Німеччина.

Заявник: Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США.

2) торговельна назва лікарського засобу:

КСЕЛЬЯНЗ

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Tofacitinib

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

діюча речовина: tofacitinib citrate;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тофацитинібу цитрат у перерахунку на тофацитиніб 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, Opadry® II White 33G28523

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг; по 14 таблеток у блістері; по 1 або 4 блістери у картонній пачці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

Ксельянз застосовують перорально незалежно від прийому їжі.

Таблетки ковтають цілими. Не можна роздавлювати, розламувати або жувати таблетки.

Рекомендована доза препарату Ксельянз для дорослих та дітей з масою тіла більше 40 кг становить 5 мг 2 рази на день. Якщо у пацієнта розвивається тяжка інфекція, слід перервати застосування препарату Ксельянз до отримання контролю над інфекцією.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

КСЕЛЬЯНЗ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг; по 14 таблеток у блістері; по 1 або 4 блістери у картонній пачці.

РП: UA/14485/01/01; термін дії: з 20.07.2020 по 20.07.2025.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Тофацитиніб – інгібітор янус-кінази. Янус-кінази – це внутрішньоклітинні ферменти, які передають сигнали, що виникають при взаємодіях цитокіну або рецептора фактора росту на клітинній мембрані, для впливу на клітинні процеси кровотворення та роботу клітин імунної системи. На шляху проходження сигналу янус-кінази фосфорилують та активують сигнальні трансдуктори та активатори транскрипції (СТАТи), які моделюють внутрішньоклітинну активність, включаючи експресію генів. Тофацитиніб модулює шлях проходження сигналу, починаючи з янус-кіназ, і запобігає фосфориляції та активації сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції. Ферменти янус-кінази передають сигнал цитокіну через пари янус-кіназ (наприклад, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/Тyк2, JAK2/JAK2). Тофацитиніб *in vitro* пригнічує активність комбінацій JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 та JAK2/JAK2, при цьому значення концентрації напівмаксимального інгібування становить 406, 56 і 1377 нМ відповідно. Однак значення або вплив певних комбінацій янус-кіназ на терапевтичну ефективність невідомий.

Фармакотерапевтична група: Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A29.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (далі – ЮІА, англ. JIA) у дорослих та дітей з масою тіла понад 40 кг.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Лікування дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, що характеризується середнім та тяжким ступенем активності, за наявності непереносимості або недостатньої відповіді на метотрексат.

Лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) у дорослих та пацієнтів дитячого віку з масою тіла більше 40 кг.

Не слід одночасно застосовувати з біологічними базисними протиревматичними препаратами або сильними імунодепресантами, такими як азатіоприн і циклоспорин.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

В досьє зазначено, що відповідно до неопублікованого наказу МОЗ України від 26.07.2019 № 1708 заявлений препарат відповідає одному з визначених МОЗ пріоритетних напрямів, і стосується підвищення ролі амбулаторного та стаціонаророзамісного лікування.

Розширення Національного переліку основних лікарських засобів необхідними для реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення є пріоритетним напрямом розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки.

Забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових «Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки» (далі – Концепція).

ЮІА входить до переліку станів, для яких затверджено перелік лікарських засобів, що закуповуються за бюджетні кошти у 2022 році.

Уповноважений орган додатково зазначає, що відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки» ЮІА не відповідає стану, що віднесений до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки².

В той же час ЮІА (МКХ-10 - M08.0) віднесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778.

Метою Концепції, на яку посилається заявник у досьє, є зменшення смертності від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу. Мета і цілі цієї Концепції відповідають Цілям сталого розвитку на 2016 – 2030 роки, затвердженим Порядком денним в галузі розвитку на Саміті

² <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

ООН, що відбувся у вересні 2015 року в рамках 70-ї сесії Генеральної Асамблеї ООН³.

Варто зауважити, що наразі пацієнти з резистентною формою ювенільного ревматоїдного артриту забезпечуються лікарськими засобами (адалімумаб, тоцилізумаб, етанерцепт, голімумаб) відповідно до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я (постанова Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 р. №216⁴).

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану):

ЮІА – гетерогенна група запальних артритів невідомої етіології, що починаються у віці до 16-ти років і тривають щонайменше 6 тижнів (після виключення інших відомих причин)⁵.

Основними факторами, що беруть участь у патогенезі ЮІА є: імунологічні зміни, вплив запальних цитокінів та виробництво аутоантитіл.

Початок патофізіологічного каскаду ЮІА включає аномальну активацію Т-клітин, В-клітин, природних клітин кілерів, дендритних клітин, макрофагів та нейтрофілів, продукцію прозапальних медіаторів, які спричиняють руйнування суглобів і системні ускладнення. При цьому має місце неконтрольована активація вродженої імунної системи, що призводить до активації моноцитів/макрофагів, нейтрофілів і незрілих (CD34+ CD33+) мієломоніцитарних попередників, а також збільшення продукції прозапальних цитокінів інтерлейкінів - IL1 β , IL 6, IL 18 та фагоцит-специфічних білків S100.

В контексті ролі запальних цитокінів відомо, що у плазмі та синовіальній рідині пацієнтів з ЮІА спостерігається значний і переважний прозапальний цитокіновий сигнал. Пацієнти з ЮІА демонструють високі рівні туморнекротичний фактор - альфа (TNF α), фактору інгібування міграції макрофагів, макрофагального запального білка (CCL3), хемокіну, отриманого з макрофагів (CCL22), монокіну, індукованого IFN γ (CXCL9), білка хемоатрактанта моноцитів-1 (CCL2) та білка IFNX10C (індукованого білком IFNX10C). Важлива роль в даному контексті відведена прозапальним цитокінам IL-6, TNF α .

Серологічні біомаркери в тканинах пацієнтів з ЮІА можна поділити на ті, які є стабільними та стійкими впродовж всього захворювання (наприклад,

³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561125/>

ревматоїдний фактор), і ті, які змінюються з часом та активністю захворювання (наприклад, цитокіни, ІЛ-18).

Більшість із цих цитокінів використовують JAK-перетворювач сигналу і активатор транскрипції (STAT) для індукування внутрішньоклітинного сигнального каскаду, що призводить до запальної відповіді. JAK – це нерецепторні протеїн-тирозинкінази, які асоціюються з цитокіновими рецепторами. Є чотири члени сімейства JAK: JAK 1, JAK 2, JAK 3 і TYK 2; кожен JAK має специфічність до різного набору цитокінових рецепторів, а кожен цитокіновий рецептор потребує щонайменше двох пов'язаних JAK для передачі сигналу. Отже, різні комбінації JAK пов'язані з різними цитокіновими рецепторами. Зв'язування цитокіну з його рецептором активує JAK, який потім фосфорилує рецептор цитокінів, щоб забезпечити зв'язування STAT. STAT фосфорилуються JAK і накопичуються в цитоплазмі, де вони утворюють димери і переміщуються в ядро клітини. В ядрі STAT активують експресію генів, що призводить до подальшого виробництва цитокінів і, отже, до подальшої активації імунних клітин⁶.

В досє наведені поточні критерії класифікації Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), які поділяють ЮІА на 7 взаємовиключних категорій, що визначається кількістю уражених суглобів, наявністю чи відсутністю позасуглобових уражень, наявністю чи відсутністю додаткових маркерів, включаючи ревматоїдний фактор (RF) та імуногенетичний маркер - HLA-B27 антигену. Одночасно, очікуються зміни у поточній класифікації ЮІА.

На сьогодні виділяють декілька підтипів ЮІА⁷:

I. Системний артрит.

II. Олігоартрит (ураження 1 – 4 суглобів в перші 6 місяців захворювання. Включає персистуючий олігоартрит – симптоми тривають 6 і більше місяців і уражено не більше 4-х суглобів).

III. Поліартрит (ураження 5-ти та більше суглобів впродовж 6-ти місяців. Включає в себе: RF- поліартрит, що характеризується ураженням 5-ти та більше суглобів впродовж 6-ти місяців захворювання, RF - фактор негативний; RF+ поліартрит, що характеризується ураженням 5-ти та більше суглобів впродовж 6-ти місяців захворювання, два та більше тестування на RF з інтервалом не менше 3 місяців протягом перших 6-ти місяців захворювання є позитивними; поширений олігоартрит, що характеризується ураженням 5 та більше суглобів після 6-ти місяців захворювання).

IV. Псоріатичний артрит – характеризується артритом та одночасним псоріазом або артритом та принаймні двома з наступних: (1) дактилітом, (2) точковими заглибленнями на нігтях (симптом наперстка) або оніхолізісом, (3) псоріазом у родича першої лінії.

⁶ Tofacitinib for treating juvenile idiopathic arthritis (nice.org.uk)

⁷ Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus | The Journal of Rheumatology (jrheum.org), 2019

V. Ентезит-асоційований артрит – характеризується артритом з ентезитом або артритом чи ентезитом та принаймні двома з наступного: (1) поточна (або наявність в анамнезі) болючість крижово-клубового суглоба та/або біль запального характеру в попереково-крижовій ділянці; (2) наявність HLA-B27 антигену; (3) початок артриту у віці старше 6-ти років; (4) гострий (із наявністю симптоматики) передній увеїт; (5) анкілозуючий спондилоартрит в анамнезі, пов'язаний із ентезитом артрит, сакроілеїт із запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера або гострий передній увеїт у родича першої лінії.

VI. Недиференційований артрит – артрит, що не відповідає критеріям жодної із категорій або відповідає критеріям 2-х та більше категорій.

В рамках даного досьє лікарський засіб (далі – ЛЗ) тофацитиніб розглядається для лікування поліартикулярних форм ЮІА (далі – пЮІА). Під поліартикулярним ЮІА слід розуміти ЮІА, при якому має місце ураження щонайменше 5-ти суглобів і відсутність системних проявів⁸.

Епідеміологічні дані різняться в світі в залежності від регіону. Так, наприклад, захворюваність на ЮІА всіх підтипів коливається від 0,83 на 100 тис. дитячого населення в Японії до 23 на 100 тис. дитячого населення в Норвегії. Поширеність варіює від 3,8 на 100 тис. дитячого населення в Тайвані до 400 на 100 тис. дитячого населення в Австралії⁹.

Для розрахунку потреби для системи охорони здоров'я в заявленому ЛЗ заявником був розглянутий клінічний маршрут пацієнтів з пЮІА, при якому в першу чергу пацієнтам призначаються інгібітори TNF. Тим пацієнтам, які зазнають “вислизання ефекту” на зазначеній терапії, призначається інгібітор ІЛ-6 (тоцилізумаб). У разі “вислизання ефекту” на фоні терапії тоцилізумабом, пропонується перевести пацієнта на препарат з іншим механізмом дії – інгібітор JAK (тофацитиніб). Додатково враховано пацієнтів, які не будуть мати первинного ефекту від біологічних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (далі – bDMARD). У досьє зазначено, що оскільки офіційної статистики щодо показників поширеності та захворюваності ЮІА в Україні немає, то розрахунок потреби ЛЗ будувався на опублікованих даних з відкритих наукометричних джерел, проте деталі розрахунків визначені заявником як інформація з обмеженим доступом (конфіденційна інформація). Отже, загалом при розрахунку потреби в заявленому ЛЗ було враховано: відсоток пацієнтів, які отримують метотрексат у схемах із bDMARD, зокрема у якості комбінованої терапії (джерело даних 2018 року¹⁰); загальна кількість пацієнтів з ЮІА та фактична кількість пацієнтів, які отримують біологічну терапію (джерело даних 2021 року¹¹), при цьому заявником зроблено припущення, що пацієнти, які фактично отримують біологічні препарати – це ті пацієнти, яким вони

⁸ Ringold, Sarah et al. “2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis.” *Arthritis care & research* vol. 71,6 (2019): 717-734. doi:10.1002/acr.23870

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216020/>

¹⁰

¹¹

допомагають. Також врахований відсоток пацієнтів, які мають пЮІА з усіх пацієнтів з ЮІА (джерело даних 2021 року¹²) та відсоток пацієнтів, у яких буде спостерігатись “вислизання ефекту” на фоні терапії тоцилізумабом. Отже, за підрахунками заявника, в перший рік кандидатами на отримання тофацитинібу можуть бути [REDACTED] пацієнтів, а в подальші роки кандидатами на тофацитинібу можуть бути ті пацієнти, які будуть зазнавати «вислизання ефекту» при терапії тоцилізумабом і кількісно це буде становити близько [REDACTED] пацієнтів на рік.

Уповноваженим органом був проведений верифікаційний аналіз щодо розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому ЛЗ для визначеної заявником цільової популяції та встановлено наступне.

У загальному розділі досьє заявником було враховано як тих пацієнтів, які не будуть мати первинного ефекту від bDMARD, так і тих, які будуть в майбутньому зазнавати «вислизання ефекту» після застосування тоцилізумабу (передбачається, що при «вислизанні ефекту» на інгібіторах TNF пацієнтів будуть переводити на тоцилізумаб). При цьому в клінічному розділі досьє цільовою популяцією визначені пацієнти із активним пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD. Уповноважений орган звертався до заявника для обґрунтування описаних розбіжностей. Заявником зазначено, що в реальних клінічних умовах та з урахуванням поточних рекомендацій клінічних настанов, скоріш за все клінічний спеціаліст в першу чергу буде призначати (на додачу до метотрексату) інгібітори TNF або тоцилізумаб, як такі, які вже фактично призначаються і закуповуються. Очікувано, що питання призначення тофацитинібу буде практично розглянуто для тих пацієнтів, які зазнали невдачі лікування принаймні одним біологічним DMARD (в схемах із метотрексатом) або будуть мати непереносимість біологічного DMARD. А з точки зору патогенезу невдачі лікування це можуть бути пацієнти, які зазнали «вислизання ефекту» лікування біологічним DMARD або пацієнти, які мають патогенез хвороби такий, на який не діють ні інгібітори TNF, ні тоцилізумаб. Отже, практично заявником розглядається змішана популяція пацієнтів з точки зору патогенезу хвороби.

Додатково уповноважений орган звернувся до клінічних фахівців, які мають досвід ведення пацієнтів із пЮІА, зокрема застосування інгібіторів TNF, інгібітору IL-6 та інгібітору JAK. У листі клінічні фахівці КНП “Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр” зазначають, що у закладі тофацитиніб активно застосовується протягом останніх 1,5 року для лікування пацієнтів з рефрактерним пЮІА у 14 пацієнтів. При цьому у 5 з 14 був призначений при неефективності 1 bDMARD, у 6 з 14 пацієнтів після 2-х bDMARD та у 3 з 14 пацієнтів після 3-х bDMARD. Фахівці КНП “Київська дитяча клінічна лікарня №1” на даний момент інгібітори JAK були призначені 2-м пацієнтам, проте не сказано після якої попередньої терапії пЮІА.

Отже, враховуючи те, що в реальній клінічній практиці застосування тофацитинібу можливе як після застосування 1 bDMARD, так і після 2 та більше bDMARD, уповноважений орган вважає прийнятним практичний підхід заявника до вибору цільової популяції при неадекватній відповіді або непереносимості принаймні 1 bDMARD в умовах України.

Враховуючи відсутність чинного клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮІА, для аналізу ситуації щодо клінічного маршруту пацієнтів в умовах реальної клінічної практики, уповноважений орган звернувся до спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я (КНП “Київська дитяча клінічна лікарня №1”, КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім.М.І.Пирогова”, КНП ЛОР “Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр”). Клінічні експерти повідомили, що приблизно у 20% дітей, хворих на ЮІА базисна початкова терапія DMARD залишається неефективною, а у пацієнтів з пЮІА монотерапія метотрексатом не є ефективною в 15-60% випадків. У випадку неефективності монотерапії метотрексатом у пацієнтів з пЮІА в подальшому додаються імунобіологічні препарати.

Препаратом першої лінії при лікуванні саме пЮІА є інгібітори TNF (етанерцепт, адалімумаб). Препаратом другої лінії є інгібітор IL 6 (тоцилізумаб). А при неефективності застосування синтетичних DMARD (далі – sDMARD) та bDMARD розглядається питання призначення інгібіторів JAK.

Також спеціалісти зауважили, що застосування біологічних антигенів, зокрема інгібіторів TNF, є високоефективним методом лікування пЮІА, однак проблема відсутності відповіді на терапію або зниження її ефективності пов'язані з розвитком імуногенності до препарату, “вислизання ефекту”. Число таких пацієнтів може сягати 40%. Відсоток утворення антитіл, як наслідок “вислизання ефекту” та не ефективність терапії збільшується з кожним наступним переключенням або перервою у лікуванні. Частіше “вислизання ефекту” спостерігається при довготривалому застосуванні (приблизно 3-5 років) біологічного ЛЗ або перерві у лікуванні.

Отримавши та проаналізувавши дані від спеціалістів закладів охорони здоров'я, уповноважений орган приймає обраний заявником підхід до розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому ЛЗ для визначеної у досьє цільової популяції, проте враховуючи значну обмеженість статистичних даних, зокрема щодо захворюваності та поширеності пЮІА потреба охорони здоров'я у заявленому ЛЗ є невизначеною.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів;

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчались:

Популяція (P, population): пацієнти із активними пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD.

Втручання (I, intervention): cDMARD (метотрексат) + тофацитинібу у дозуванні, що рекомендовано інструкцією до медичного застосування.

Компаратор (C, comparator): cDMARD (метотрексат) + плацебо. Допускається використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та глюкокортикоїдів (ГК).

Кінцеві точки (O, outcomes): частка пацієнтів у яких стався спалах.

Заявник зазначає, що відповідно до Настанови 00656 “Ювенільний ідіопатичний артрит”¹³, у разі, коли не допомагає метотрексат, до схеми лікування слід додавати bDMARDs, серед яких в Україні закупаються інгібітори TNF та інгібітори ІЛ-6. Ті пацієнти, яким не допомагають схеми лікування із інгібіторами TNF чи інгібіторами ІЛ-6, опиняються в ситуації, коли вони змушені лікуватися метотрексатом із супутніми НПЗП та ГК, без суттєвої перспективи отримати нормальну якість життя, оскільки не можуть досягти клінічної ремісії.

Оскільки в досьє розглядається специфічна когорта пацієнтів, для яких відсутній або втрачений ефект від інгібіторів TNF або інгібіторів ІЛ-6 (або препарати протипоказані) в схемах з метотрексатом, то заявником зазначено, що коректною буде оцінка фармакоеконімічних ефектів тофацитинібу в схемах із метотрексатом, що передбачає оцінку дельти (Δ) ефектів для ефективності та безпеки тофацитинібу порівняно із плацебо в схемах із метотрексатом.

Уповноваженим органом проведено верифікаційний аналіз вибору компаратора відповідно до Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова).

На момент проведення державної ОМТ відсутні затверджені стандарти медичної допомоги, чинний уніфікований клінічний протокол лікування пЮІА в Україні. Враховуючи відсутність чинного уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим з ЮІА, для верифікації компаратора уповноважений орган звернувся до клінічних фахівців, які мають досвід лікування таких пацієнтів (КНП “Київська дитяча клінічна лікарня №1”, КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім.М.І.Пирогова”, КНП ЛОР “Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр”). Фахівці зазначили, що в умовах реальної клінічної практики в Україні у пацієнтів із пЮІА монотерапія метотрексатом не є ефективною приблизно в 15-60% випадків. У випадку неефективності монотерапії у пацієнтів з пЮІА в подальшому до метотрексату додаються імунобіологічні препарати. Клініцистами КНП “Київська дитяча клінічна лікарня №1” зауважено, що препаратами першої лінії при лікуванні пЮІА є інгібітори TNF (етанерцепт, адалімумаб), препаратом другої лінії є тоцилізумаб (інгібітор ІЛ-6). Однак, при довготривалому застосуванні імунобіологічних препаратів може спостерігатись розвиток імуногенності до препарату, “вислизання ефекту”. В

¹³ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3460>

такому разі розглядається питання призначення інгібітору JAK. Також спеціалістами зазначено, що імунобіологічною терапією забезпечені 100% пацієнтів за рахунок як державного, так і за рахунок місцевого бюджету.

За даними Державного реєстру лікарських засобів метотрексат зареєстрований в Україні¹⁴ та включений у розділ XXX. Лікарські засоби, що застосовуються при захворюваннях суглобів Національного переліку лікарських засобів (постанова Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333¹⁵).

Реалізація лікарських засобів за 2020 – 2023 роки за базою даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України “PharmXplorer” свідчить про закупівлі метотрексату за бюджетні кошти, проте отримані дані не дозволяють виокремити обсяги реалізації ЛЗ метотрексат саме для пацієнтів із пЮІА.

Враховуючи вищезазначене, в рамках даного досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності обраний компаратор є прийнятним в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу надана в досьє:

Як зазначено в досьє, пошук відбору релевантних публікацій для оцінки клінічної ефективності тофацитинібу для пацієнтів із активними пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD був проведений з використанням двох баз даних – Pubmed та Cochrane. За даними двох баз даних було виявлено 11 цитат: PubMed – 1; Cochrane – 10. Після видалення дублікатів вичитці назв та абстрактів підлягало 10 цитат. Під час вичитки за назвами та абстрактами було відсіяно 9 з 10 цитат з наступних причин: 1 цитата – публікація неналежної мети; 1 цитата – запис в реєстрі клінічних досліджень; 7 цитат – абстракти конференцій. За результатами повнотекстової вичитки було відібрано публікацію *Ruperto et al., 2021*¹⁶, в якій описані результати клінічного дослідження NCT02592434.

Дослідження III фази було багатоцентровим (64 центри), багатонаціональним (14 країн), рандомізованим, плацебо-контрольованим із відміною та з подвійним засліпленням. Дослідження мало 2 частини: першу – відкрити, що тривала 18 тижнів, і другу – засліплену, що тривала з 19 по 44 тижень включно. Рандомізація була проведена з використанням інтерактивної системи веб-зв'язку. Цільовою популяцією, що досліджувалася в рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД), були діти віком від 2-х до 18-ти років з активним пЮІА (активні ≥ 5 суглобів), які мають адекватну відповідь на один і більше DMARD (метотрексат або біологічні DMARD).

¹⁴ <https://www.drlz.com.ua/>

¹⁵ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹⁶ Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767764. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767764/>

Пацієнти масою тіла ≥ 40 кг отримували 5 мг тофацитинібу двічі на день. Супутня терапія у дослідженні: НПЗП, метотрексат (≤ 25 мг/тиждень або ≤ 20 мг/м²/тиждень в залежності від того, що менше), пероральні ГК ($\leq 0,2$ мг/кг/день по преднізолону або ≤ 10 мг/день, залежно від того, що менше). Внутрішньосуглобові ГК могли вводитися у загальній дозі ≤ 2 мг/кг (до 80 мг) по метилпреднізолону кожні 6 місяців.

В аналіз порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявником взято пацієнтів другої частини дослідження (подвійної сліпої фази).

Первинною кінцевою точкою у дослідженні було виникнення спалаху до 44 тижня частини II дослідження у пацієнтів з пЮІА.

Відповідно до Педіатричної ревматологічної дослідницької групи (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, далі – PRCSG) та Міжнародної організації випробувань педіатричної ревматології (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, далі – PRINTO) спалах захворювання визначається як погіршення на $\geq 30\%$ трьох з шести змінних основного набору ЮІА, при цьому не більше ніж 1 змінна покращується на $\geq 30\%$.

Шість основних змінних:

- 1) кількість суглобів з активним артритом;
- 2) кількість суглобів з обмеженим діапазоном рухів;
- 3) загальна оцінка лікаря активності захворювання;
- 4) загальна оцінка батьків/опікунів/учасника благополуччя;
- 5) анкета оцінки здоров'я дитини – індекс інвалідності (CHAQ-DI);
- 6) швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

Вторинними кінцевими точками подвійної сліпої фази дослідження (18 – 44 тижні) є час до спалаху ЮІА; частота відповіді за Американським коледжем ревматології (далі - ACR): JA/ACR30, JA/ACR50, JA/ACR70, JA/ACR90, JA/ACR100; частота ремісії JA/ACR, середня зміна балів за CHAQ-DI порівняно із вихідними значеннями частини II станом на 44 тиждень, статус за шкалою JADAS - 27.

Заявником зазначено, що базовими характеристиками пацієнтів другої фази дослідження були: частка дівчаток – 75% та 25% хлопчиків; 10% пацієнтів віком 2-6 років, 28% пацієнтів віком 6-12 років та 62% пацієнтів віком 12-18 років; частка пацієнтів масою тіла < 40 кг становить 37%, частка пацієнтів масою > 40 кг становить 63%.

Результати дослідження

Первинна кінцева точка

Станом на 44 тиждень лікування спалахів ЮІА у пацієнтів із пЮІА менше спостерігалось в групі тофацитинібу, ніж в групі плацебо. Результати наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати ІТТ-аналізу за первинною кінцевою точкою (частота спалахів захворювання станом на 44 тиждень лікування, що відповідає 26 тижню засліпленої фази)

Первинна кінцева точка	Тофацитиніб (N – 72), n (%)	Плацебо (N – 70), n (%)	Різниця (95% CI)	P- value
Спалах ЮІА	21 (29,17)	37 (52,83)	-23,69 (-39,41 до -7,97)	0,0031

Вторинні кінцеві точки

Час до спалаху ЮІА (досягнення медіани) в частині II дослідження був значно коротшим у групі плацебо (медіана 155 днів; 95% CI від 86,0 до «не піддається оцінці»), ніж в групі тофацитинібу (медіана «не піддається оцінці», оскільки 71% пацієнтів залишилися без спалаху захворювання; HR 0,46 95% CI від 0,27 до 0,79; p=0,0037).

Результати за ключовими вторинними точками (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70) також свідчать на користь ефективності тофацитинібу. Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати ІТТ-аналізу за вторинними кінцевими точками (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90, JIA/ACR100)

Вторинні кінцеві точки	Тофацитиніб (N – 72), n(%)	Плацебо (N – 70), n(%)	Різниця (95% CI)	P- value
Досягнення відповіді JIA/ACR30	51 (70,83)	33 (47,14)	23,69 (7,97 до 39,41)	0,0031
Досягнення відповіді JIA/ACR50	48 (66,67)	33(47,14)	19,52 (3,55 до 35,50)	0,0166
Досягнення відповіді JIA/ACR70	39 (54,17)	26 (34,14)	17,02 (0,88 до 33,17)	0,0387
Досягнення відповіді JIA/ACR90	25 (34,72)	15 (21,43)	13,29 (-1,31 до 27,90)	0,0744
Досягнення відповіді JIA/ACR100	21 (29,170)	12 (17,14)	12,02 (-1,69 до 25,74)	0,0858

Середня зміна балів за СНАQ-DI порівняно з вихідними значеннями частини II станом на 44 тиждень, де більша кількість балів свідчить про більшу гостроту захворювання, оцінювалася у 49 пацієнтів основної групи та 33 пацієнтів контрольної і склала -0,09 (95% CI -0,17 до -0,01) та 0,03 (95% CI -0,06 до 0,12), p=0,0292.

Впродовж I частини дослідження спостерігалось раннє настання та швидке зменшення середніх значень активності захворювання за оцінкою JADAS - 27. На 12 тижні лікування мінімальна активність захворювання спостерігалася у 48 із 165 пацієнтів (29,09%), у 6 із 165 зафіксовано неактивну фазу захворювання

(3,64%). На 18 тижні лікування мінімальна активність хвороби була зареєстрована у 68 із 154 пацієнтів (44,16%); неактивна фаза захворювання – у 12 із 154 пацієнтів (7,79%).

Впродовж II частини дослідження мінімальна активність хвороби та неактивна фаза захворювання зберігалися при продовженні лікування тофацитинібом. На 44 тижні лікування мінімальна активність захворювання була зареєстрована у 34 із 72 пацієнтів (47,22%) в групі тофацитинібу та у 23 з 70 (32,86%) в групі плацебо; неактивна фаза захворювання – у 13 з 72 (18,06%) в групі тофацитинібу та у 7 з 70 (10,00%) в групі плацебо.

Заявником проведена оцінка методологічної якості публікації за допомогою листа оцінки SIGN, за результатами якої встановлено, що публікація *Ruperto et al., 2021* має прийнятну методологічну якість.

На запит уповноваженого органу заявником додатково надано результати post-hoc аналізу для пацієнтів із пЮІА, які отримували тофацитиніб у монотерапії або ж у комбінації з метотрексатом та для пацієнтів із пЮІА, які попередньо лікувались/не лікувались bDMARDs, що надані в таблиці 3. Метою даного аналізу була оцінка ефективності і безпеки тофацитинібу у пацієнтів із пЮІА, стратифікованих за супутнім застосуванням метотрексату та попередньою експозицією bDMARDs.

Таблиця 3. Результати post-hoc аналізу щодо ефективності тофацитинібу у пацієнтів із пЮІА на 44 - му тижні

Частота %	Тофацитиніб		Плацебо		Тофацитиніб		Плацебо	
	+MTx n=52	-MTx n=20	+MTx n=54	-MTx n=16	+ bDMARD n=23	- bDMARD n=49	+ bDMARD n=20	- bDMARD n=50
Спалах	28,9	30,0	48,2	68,8	26,1	30,6	70,0	46,0
ЛІА/ACR50	65,4	70,0	51,9	31,3	73,9	63,3	30,0	54,0
ЛІА/ACR70	53,9	55,0	40,7	25,0	47,8	57,1	25,0	42,0
ЛІА/ACR90	36,5	30,0	24,1	12,5	26,1	38,8	10,0	26,0
ЛІА/ACR-ID	25,0	30,0	18,5	12,5	17,4	30,6	5,0	22,0
JADAS - 27	0,9 (36)	-2,4 (13)	3,6 (27)	2,3 (5)	-1,1 (16)	0,8 (33)	12,1(6)	4,4(26)

+/- MTx - пацієнти, які отримували тофацитиніб або плацебо у комбінації із метотрексатом/ пацієнти, які отримували монотерапію тофацитинібом або плацебо.

+/- bDMARD - пацієнти, які отримували попередньо bDMARDs/ пацієнти, які попередньо не отримували bDMARDs.

Заявником зазначено, що показники ефективності тофацитинібу для цільової популяції, що визначена в PICO, а саме пацієнтів із активними пЮІА, які попередньо отримували принаймні один bDMARD є невизначеністю,

оскільки не всі учасники дослідження із пЮІА попередньо отримували bDMARD. Проте результати post-hoc аналізу показують, що отримані результати подібні незалежно від попереднього застосування bDMARD, хоча мають обмеження через малу чисельність відповідних підгруп пацієнтів. В той же час, такий аналіз не виявив значних відмінностей у ефективності порівняно з більш широкою групою пацієнтів, що досліджувалась. Таким чином, заявник припустив, що значення ефективності будуть репрезентативними і для вузької групи пацієнтів, які попередньо отримували метотрексат та принаймні один bDMARD та у дослідженні продовжували отримувати метотрексат.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом проаналізовано інформацію надану в клінічному розділі досьє та встановлено наступне.

*Основною метою дослідження NCT02592434, яка зазначена у публікації *Ruperto et al., 2021*, була оцінка ефективності і безпеки перорального тофацитинібу порівняно з плацебо у пацієнтів із пЮІА.*

Критеріями включення у дослідження були: *пацієнти віком від 2 до <18 років з ЮІА, що відповідають діагностичним критеріям Міжнародної ліги асоціації ревматологів (ILAR): поширений олігоартрит; RF+ поліартрит; RF- поліартрит; системний ЮІА без активних системних ознак протягом попередніх 6 місяців і на момент зарахування у дослідження, псоріатичний артрит або ентезит-асоційований артрит. Пацієнти з поширеним олігоартритом, RF+ поліартритом, RF- поліартритом, системним ЮІА без активних системних ознак (які разом називають поліартикулярні форми ЮІА) повинні були мати активне захворювання (визначене як ураження 5 та більше суглобів, і неадекватну відповідь на терапію одним або декількома DMARD (метотрексат або bDMARD)).*

Загалом у дослідженні NCT02592434 було включено 286 пацієнтів із ЮІА, серед них 184 пацієнти з пЮІА, 20 з псоріатичним артритом та 21 з ентезит-асоційованим артритом.

*У зв'язку з наявністю ефективних методів лікування для пацієнтів з ЮІА та з метою обмеженого застосування плацебо дослідження було сплановане та проведене як рандомізоване дослідження з відміною (англ. *randomized withdrawal study*). Тофацитиніб був призначений всім пацієнтам протягом 18 тижнів I частини дослідження (відкрита фаза дослідження), потім пацієнти з відповіддю за JIA/ACR 30 або більше переходили до 26-тижневої подвійної сліпої фази (II частина) та були випадковим чином розподілені для продовження прийому тофацитинібу або переходу на плацебо. У подальшому всі пацієнти, які приймали участь у двох частинах дослідження NCT02592434, могли отримувати тофацитиніб у розширеному довгостроковому дослідженні NCT01500551.*

Кількість пацієнтів, що брали участь в першій частині дослідження становила 184 пацієнти з пЮІА. Пацієнти, які не досягли відповіді JIA/ACR30 протягом 18-ти тижнів, були виключені з дослідження. Крім того, пацієнти, у

яких спостерігався один епізод загострення захворювання в будь-який час протягом дослідження (включаючи відкриту та подвійну сліпу фазу), також були виключені з дослідження. 42 пацієнти були виключені після частини I дослідження, з них 24 пацієнти через виникнення спалаху, у 11 пацієнтів спостерігались побічні явища, у 4 пацієнтів були відхилення від протоколу, 3 пацієнтів з інших причин.

Пацієнти, які перейшли у 26-тижневу подвійну сліпу фазу (142 пацієнти з пЮІА), були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для продовження прийому тофацитинібу (72 пацієнти) або переходу на плацебо (70 пацієнтів).

За наведеними у додатку до публікації базовими характеристиками пацієнтів частини I дослідження із пЮІА, псоріатичним артритом і ентезит-асоційованим артритом, які були рандомізовані до частини II, частка пацієнтів, які попередньо приймали сDMARDs становила 91% в групі тофацитинібу та 94% в групі плацебо, при цьому продовжували приймати метотрексат 65% пацієнтів з групи тофацитинібу та 70% з групи плацебо. Частка пацієнтів, які попередньо приймали bDMARDs становила 35% в групі тофацитинібу та 32% в групі плацебо.

Варто зазначити, що пацієнти з псоріатичним артритом та ентезит-асоційованим артритом були виключені з первинного та основного вторинного аналізів ефективності, але включені до дослідницького аналізу ефективності та безпеки. Аналіз безпеки проводився для всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату під час участі у дослідженні NCT02592434.

Заявник коректно представив у досьє результати за кінцевими точками дослідження, серед них і клінічна перевага тофацитинібу порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів з пЮІА (із статистично значущою різницею у результатах) щодо відсотку пацієнтів із спалахом (спалах на 44 тиждів в II частині дослідження рідше спостерігався у пацієнтів із групи тофацитинібу - 23,69%, 95% CI від -39,41 до -7,97; $p=0,0031$); часу до спалаху ЮІА протягом частини II дослідження, який був коротшим у групі плацебо (медіана 155 днів), ніж в групі тофацитинібу (медіана не досягнута) HR 0,46, 95% CI від 3,55 до 35,50; $p=0,0166$). Середня зміна балів за CHAQ-DI порівняно з вихідними значеннями частини II дослідження станом на 44 тиждів оцінювалася у 49 пацієнтів основної групи та 33 пацієнтів контрольної і склала -0,09, 95% CI -0,17 до -0,01 у групі тофацитинібу та у групі плацебо 0,03, 95% CI -0,06 до 0,12, $p=0,0292$. Також тофацитиніб мав клінічні переваги порівняно з плацебо (проте без статистичної значущості) щодо відсотку пацієнтів із мінімальною активністю захворювання за шкалою JADAS - 27 (на 44 тиждів дослідження 47,22% у групі тофацитинібу та 32,86% у групі плацебо, різниця 14,37%, 95% CI -1,57 до 30,30; $p=0,0773$); відсотку пацієнтів із неактивним захворюванням за шкалою JADAS - 27 (на 44 тиждів дослідження 18,06% в групі тофацитинібу та 10,00% у групі плацебо, різниця 8,06%, 95% CI -3,27 до 19,38; $p=0,1634$).

Враховуючи, що цільовою популяцією у досьє визначено пацієнтів із активними пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного DMARD, а у дослідженні приймали участь лише третина таких пацієнтів, заявник на запит уповноваженого органу надав результати post-hoc аналізу дослідження NCT02592434. Результати згаданого аналізу вказують на те, що ефективність тофацитинібу не залежить від попереднього застосування bDMARDs, проте враховуючи невелику кількість пацієнтів для спостереження у підгрупах, а також те, що результати надані без статистичних оцінок, використовувати такі дані для формування висновків про вплив попередньої терапії на лікування тофацитинібом потрібно з обережністю.

Таким чином, уповноважений орган приймає дані порівняльної клінічної ефективності з дослідження NCT02592434 (Ruperto et al., 2021) та погоджується з заявником, що показники ефективності тофацитинібу для цільової популяції, що визначена в PICO, а саме пацієнтів із активними пЮІА, які попередньо отримували принаймні один bDMARD, є невизначеністю.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості публікації Ruperto et al., 2021 за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження чітко вивчає визначене клінічне питання, рандомізація у співвідношенні 1:1 для продовження отримання тофацитинібу або плацебо була проведена за допомогою системи голосової відповіді. Дослідження мало дизайн, який передбачав прийом тофацитинібу всіма включеними пацієнтами протягом I частини дослідження (відкрита фаза дослідження), потім через 18 тижнів пацієнти з відповіддю за JA/ACR 30 або більше переходили до 26-тижневої подвійної сліпої фази та були випадковим чином розподілені для продовження прийому тофацитинібу або переходу на плацебо. За наведеними у додатку до публікації базовими характеристиками пацієнти з ЮІА частини I, які були рандомізовані до частини II дослідження, були порівнюваними. Результати представлені за усіма визначеними кінцевими точками. Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган погоджується з оцінкою методологічної якості, що встановлена заявником.

Результати аналізу безпеки заявленого ЛЗ порівняно з плацебо у досьє представлено за даними дослідження NCT02592434 (публікація Ruperto et al., 2021) та за даними PSUR 15th (06.11.2020-05.11.2021), інформація з якого є конфіденційною.

Аналіз безпеки за даними дослідження NCT02592434 проводився для пацієнтів із пЮІА, псоріатичним артритом та ентезит-асоційованим артритом, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Переважна кількість побічних реакцій (ПР) були легкого та середнього ступеня тяжкості; у 5 з 225 пацієнтів (2,22%) спостерігалися тяжкі ПР у I частині дослідження. При цьому тяжкі ПР було зареєстровано у 3 з 85 пацієнтів (3,53%) в групі плацебо проти 0 пацієнтів з групи тофацитинібу впродовж частини II дослідження.

Клінічно значущі ПР реєструвалися незначно частіше при застосуванні тофацитинібу, ніж при застосуванні плацебо. Частота ПР, через які пацієнтам довелося завершити участь у дослідженні, була більшою при застосуванні плацебо, ніж при застосуванні тофацитинібу у II частині дослідження: 29 пацієнтів із 85 (34,12%) з групи плацебо та 16 пацієнтів із 88 (18,18%) з групи тофацитинібу.

Найбільш частими ПР були: інфекції верхніх дихальних шляхів; прогресування захворювання; спалах ЮІА.

Серед ПР, що входять до сфери спеціальних інтересів, були зареєстровані (частина I): підвищення рівня печінкових ферментів – 1,33% за 18 тижнів (легке підвищення у 2-х пацієнтів; помірне підвищення – у 1-го пацієнта); оперізуючий лишай – у 2 пацієнтів (0,89%) з групи тофацитинібу; клінічно значущі інфекції – у 3 пацієнтів (1,33%) в групі тофацитинібу: у одного пацієнта була пневмонія, у другого (пацієнт в анамнезі мав відновлення краніального синостозу) – епідуральна емпієма та синусит; у третього – апендицит. Встановлено, що всі печінкові події (підвищення рівня печінкових ферментів) трапилися в період до 8 тижнів від початку лікування і жодна з подій не відповідала критеріям закону Хая (англ. Ну's law), що свідчить на користь того, що спостережувані події не мають причино-наслідкового зв'язку із тофацитинібом. Випадків увеїту впродовж I частини дослідження зареєстровано не було; один випадок увеїту було зареєстровано на 24 тижні лікування (частина II) в групі плацебо. Впродовж дослідження не було зареєстровано: смертельних випадків, перфорацій ШКТ, інтерстиціальних захворювань легень, великих коронарних подій, синдрому активації макрофагів, злоякісних новоутворень, опортуністичних інфекцій, тромбоемболічних подій або туберкульозу.

Найбільш частими ПР серед усіх пацієнтів, які приймали тофацитиніб були інфекції та інвазії: у 107 із 225 пацієнтів за строк 44 тижні (77 зі 107 мали легкий ступінь тяжкості). Відхилення лабораторних показників були співставимі із тими значеннями, що спостерігалися в групі плацебо.

ПР, що зустрічались протягом I та II частини дослідження наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. ПР, що були зареєстровані впродовж I та II частини дослідження

Показник	Частина I	Частина II	
	Тофацитиніб (n = 225)	Тофацитиніб (n = 88)	Плацебо (n = 88)
ПР	158 (70,22%)	68 (77,27%)	63 (74,12%)
Частота на 100 п/р (95% CI)		371,7 (288,6 до 471,2)	417,8 (321,0 до 534,5)
Клінічно значущі ПР	7 (3,11%)	1 (1,14%)	2 (2,35%)

Тофацитинібу цитрат для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату, у пацієнтів з масою тіла більше 40 кг, 15.01.2024

Частота на 100 п/р (95% CI)		2,4 (0,1 до 13,4)	6,0 (0,7 до 21,8)
Тяжкі ПР	5 (2,22%)	0	3 (3,53%)
Стале вибуття з дослідження через ПР	26 (11,56%)	16 (18,18%)	29 (34,12%)
Частота на 100 п/р (95% CI)		39,6 (22,6 до 64,3)	94,2 (63,1 до 135,3)
Найбільш поширені ПР ($\geq 10\%$ хоча б в одній із груп)			
Інфекції ВДШ	24 (10,67%)	13 (14,77%)	9 (10,59%)
Прогресування захворювання	5 (2,22%)	8 (9,09%)	13 (15,29%)
Загострення ЮІА	6 (2,67%)	3 (3,41%)	12 (14,12%)
ПР, що представляють спеціальний інтерес			
Смерть	0	0	0
Печінкові події	3 (1,33%)	0	0
Оперізуючий лишай	2 (0,89%)	0	0
Частота на 100 п/р (95% CI)			
Клінічно значущі інфекції	3 (1,33%)	1 (1,14%)	1 (1,18%)
Частота на 100 п/р (95% CI)			3,0 (0,1 до 16,8)

ВДШ - верхні дихальні шляхи; п/р - пацієнто-років

Отже, результат аналізу порівняльної безпеки продемонстрував, що профіль безпеки тофацитинібу у порівнянні із плацебо (частина II дослідження) був кращим щодо загальної кількості побічних реакцій (371,7 на 100 пацієнто-років (95%CI від 288,6 до 471,2) vs 417,8 на 100 пацієнто-років (95%CI від 321,0 до 534,5) відповідно); клінічно значущих ПР (2,4 на 100 пацієнто-років (95%CI від 0,1 до 13,4) vs 6,0 на 100 пацієнто-років (95%CI від 0,7 до 21,8) відповідно); тяжких ПР (0 vs 3,53% відповідно); вибуття з дослідження через розвиток ПР (39,6 на 100 пацієнто-років (95%CI від 22,6 до 64,3) vs 94,2 на 100 пацієнто-років (95%CI від 63,1 до 135,3) відповідно).

Найбільш поширені ПР, що зустрічались $\geq 10\%$ хоча б в одній із груп, зустрічались рідше в групі тофацитинібу порівняно з групою плацебо (прогресування захворювання 9,09% vs 15,29% відповідно; загострення ЮІА 3,41% vs 14,12% відповідно), при цьому інфекції верхніх дихальних шляхів частіше зустрічались у групі тофацитинібу порівняно з групою плацебо (14,77% vs 10,59% відповідно).

Уповноважений орган зауважує, що в липні 2023 року на сайті Державного експертного центру МОЗ України з посиланнями на публікацію Європейської медичної агенції (European medicines agency, EMA) оприлюднені рекомендації для спеціалістів системи охорони здоров'я щодо мінімізації ризиків злоякісних новоутворень, серйозних серцево-судинних порушень, серйозних інфекцій, венозної тромбоемболії та смертності при застосуванні інгібіторів JAK. Хоча

Тофацитинібу цитрат для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату, у пацієнтів з масою тіла більше 40 кг, 15.01.2024

більша частота злоякісних новоутворень, ризик розвитку серйозних серцево-судинних порушень, серйозних інфекцій, венозної тромбоемболії та смертності була зареєстрована при застосуванні інгібіторів JAK у пацієнтів з ревматоїдним артритом з певними факторами ризику порівняно з терапією інгібіторами ФНП-альфа, проте ЕМА застерігає, що ці ризики вважаються притаманними класу і стосуються всіх затверджених показань до застосування інгібіторів JAK для лікування запальних та дерматологічних захворювань¹⁷.

Тофацитиніб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)**¹⁸.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України тофацитиніб не включений до **чинного 15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102)¹⁹.

За даними реєстру медико - технологічних документів із стандартизації медичної допомоги відсутні чинні клінічні протоколи та стандарт медичної допомоги для пацієнтів із ЮІА²⁰.

У досьє представлено:

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, затверджений наказом МОЗ України від 22.10.2012 № 832²¹.

2. Протокол діагностики та лікування хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини у дітей, затверджений наказом МОЗ України від 19.07.2005 № 362²².

Як зазначено в досьє, жодним із протоколів не передбачено застосування тофацитинібу, що можна пояснити давністю розробки відповідних галузевих стандартів і їх невідповідністю сучасним клінічним настановам щодо лікування ЮІА. Додатково на сайті МОЗ представлено переклад настанови DUODECIM (січень 2017) – Настанова 00656 «Ювенільний ідіопатичний артрит (ювенільний ревматоїдний артрит)»²³. В цій настанові чітко не визначено місце препаратів, що впливають на янус-кінази при лікуванні ЮІА.

Відповідно до наказу МОЗ України від 28.02.2020 № 590 “Про визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України” наказ МОЗ України від 22 жовтня 2012 року № 832 “Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит” визначається таким, що втратив свою чинність²⁴.

¹⁷<https://www.dec.gov.ua/materials/onovleni-rekomendaciyi-shhodo-minimizaciyi-ryzykiv-zloyakisnyh-novoutvoren-serjoznyh-serczevo-sudynnyh-porushen-serjoznyh-infekcij-venoznoyi-tromboemboliyi-ta-smertnosti-pry-zastosuvanni-ingibit-2/?role=doctors>

¹⁸ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

¹⁹<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16062023--1102-pro-zatverdzhennja-p-%e2%80%99jatnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

²⁰ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

²¹ https://zakononline.com.ua/documents/show/10186___679352

²² https://zakononline.com.ua/documents/show/64684___537230

²³ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3460>

²⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0590282-20#Text>

Поточною міжнародною клінічною настановою щодо лікування ЮІА є **Рекомендації Американського коледжу ревматології/Фонду артрити щодо лікування ювенільного ідіопатичного артриту, 2019 р.: терапевтичні підходи до несистемного поліартриту, сакроілеїту та ентезиту (American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis, 2019²⁵)**.

Настанова акцентує увагу на тому, що з часів попередньої настанови 2011 року змінилися підходи у лікуванні ЮІА.

Основними лікарськими засобами є небіологічні та біологічні DMARD. В першу чергу призначаються небіологічні DMARD (метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин), як правило, це метотрексат. При цьому підшкірному введенню метотрексату надається перевага над пероральним. У разі, коли хворобу не вдається контролювати і має місце середня/висока активність процесу, рекомендовано додавати bDMARD (інгібітор TNF, абатацепт або тоцилізумаб), а не замінити на інший небіологічний DMARD або на потрібну терапію небіологічними DMARD. Якщо і ця схема лікування не може забезпечити ремісію, то рекомендовано проводити заміну bDMARD на інший bDMARD в схемі лікування у разі середньої/високої активності або проводити ескалацію/розширення лікування у разі легкої активності.

На момент створення рекомендацій автори зазначили, що проводяться дослідження ряду нових препаратів, що включають інгібітори JAK, інгібітори IL-17, інгібітори IL-12/23, які, як очікується можуть бути корисним доповненням в якості варіантів лікування ЮІА.

Уповноваженим органом було проведено альтернативний пошук третинних джерел доказових даних для лікування пацієнтів із ЮІА, зокрема для лікування пацієнтів із nЮІА у базі даних Trip Database, за результатами якого додаткових міжнародних клінічних настанов/рекомендацій не знайдено.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Ефективність витрат тофацитинібу в досьє була оцінена із застосуванням методу витрати-користь (cost-utility), у якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування тофацитинібу. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу витрати-користь обґрунтовується даними порівняльної ефективності тофацитинібу за результатами дослідження NCT02592434 (Ruperto et al., 2021).

Фармакоекономічні розрахунки методом витрати-користь базуються на моделі Маркова з 3-місячними циклами та часовим горизонтом тривалістю 30 років. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, показники витрат і

²⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561125/>

ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Структура моделі передбачає шість станів: “клінічна ремісія” (англ. “clinical remission”), “неактивне захворювання” (англ. “inactive disease”), “на лікуванні” (англ. “on treatment”), “прогресування” (англ. “progression”), “спалах захворювання” (англ. “flare”), “смерть”. Оскільки модель враховує порівняльні дані РКД за участі дітей, то було збережено відповідний підхід з тією різницею, що зроблено поправку на обмеження відповідно до інструкції для медичного застосування ЛЗ в Україні (тофацитиніб показаний для лікування дітей масою 40 кг та більше). Відповідно до даних ВООЗ маса тіла понад 40 кг відповідає віку 12 років та старше. Оскільки особи чоловічої та жіночої статі одного віку мають різну масу тіла, то розрахунки схем лікування проведено окремо для осіб чоловічої та жіночої статі. В модель включено дітей віком від 12 років та старше у співвідношеннях, що відповідають даним Державної служби статистики України.

У моделі враховано, що 67,05% пацієнтів отримують метотрексат (відповідно до даних дослідження NCT02592434).

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоеконічного аналізу тофацитинібу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: тофацитиніб + метотрексат. Компаратор: плацебо + метотрексат. В обох групах лікування метотрексат отримують 67,05% пацієнтів. Пацієнти також отримують НПЗП та ГК. Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: пацієнти з активним пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD (тобто, пацієнти із пЮІА, для яких відсутній або втрачений ефект (“вислизання ефекту”) імунобіологічної терапії (інгібітори TNF або тоцилізумаб)). Фармакоеконічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров’я – державного платника. Часовий горизонт моделювання становить 30 років. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності та безпеки: <i>Ruperto et al., 2021</i> (дослідження NCT02592434).

		<p>Дані щодо користі: <i>Prince et al., 2011</i>²⁶.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 30-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12,61 QALY для тофацитиніб + метотрексат, • 11,06 QALY для плацебо + метотрексат. <p>Тофацитиніб + метотрексат забезпечує для пацієнтів з активним пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD, з дисконтуванням додаткові 1,56 QALY порівняно з лікуванням плацебо + метотрексат.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати на ЛЗ (тофацитиніб, метотрексат, НПЗП, ГК) (тофацитиніб – конфіденційна цінова пропозиція, інші ЛЗ – на основі найнижчої вартості станом на травень 2022 року відповідно до бази даних SMD); • витрати на первинну медичну допомогу (на основі тарифу програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році²⁷); • витрати на госпіталізацію (на основі тарифу програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році²⁷); • витрати на лікування ПР (на основі найнижчої вартості станом на травень 2022 року відповідно до бази даних SMD). <p>Витрати на тофацитиніб розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, яка становить ██████████ грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг, №56, що на ██████████% нижче за оптово-відпускну ціну, яка становить 25 232,33 грн (наказ МОЗ України від 14.01.2023 № 82). Відповідно, витрати на день лікування тофацитинібом становлять ██████████ грн, витрати на рік лікування одного пацієнта – ██████████ грн.</p> <p>Витрати на метотрексат розраховано заявником на основі найнижчої вартості станом на травень 2022 року відповідно до бази даних SMD, яка становить 1,98 грн за мг. У моделі враховано, що доза метотрексату є різною залежно від стану, у якому перебуває пацієнт. З урахуванням, що максимальна доза метотрексату становить 25 мг/тиждень, витрати на тиждень лікування метотрексатом становлять 49,50 грн, витрати на рік лікування одного пацієнта – 2 574,00 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн.</p>

²⁶ Prince FH, de Bekker-Grob EW, Twilt M, van Rossum MA, Hoppenreijns EP, ten Cate R, Koopman-Keemink Y, Gorter SL, Raat H, van Suijlekom-Smit LW. An analysis of the costs and treatment success of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children register. *Rheumatology* (Oxford). 2011 Jun;50(6):1131-6. doi: 10.1093/rheumatology/keq432. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21278067.

²⁷ Постанова Кабінету міністрів України від 29 грудня 2021 р. № 1440 “Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році”: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-%D0%BF#Text>

		Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн. Різниця витрат: ██████████ грн.
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни вхідних параметрів на $\pm 10\%$. За результатами аналізу встановлено, що найбільший вплив на ICER має ймовірність перейти зі стану “неактивне захворювання” у стан “клінічна ремісія” у групі лікування тофацитинібом, ймовірність залишитись у стані “неактивне захворювання” у групі лікування тофацитинібом, ймовірність перейти зі стану “на лікуванні” у стан “неактивне захворювання” у групі лікування тофацитинібом, вартість 1 мг тофацитинібу. При цьому ICER коливається від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY.</p> <p>Заявник зазначає, що ймовірності переходів між станами є сферою невизначеності, оскільки дані ґрунтуються на результатах лише одного РКД та оскільки невідомо як відрізнятимуться результати лікування в умовах реальної клінічної практики в Україні. За основу було взято результати, отримані протягом тривалого часу і з відносно значними експозиціями до схем лікування (до 44 тижнів). Із цих параметрів обчислювалися ймовірності переходів впродовж одного циклу, що і було визначено вхідними параметрами моделі. Таким чином, змінюючи вхідний параметр переходу впродовж одного циклу на $\pm 10\%$, можна отримати значні розбіжності у значеннях цього параметра на 44 тижні, що може призвести до хибних висновків. Тому, на думку заявника, варто порівнювати відносну різницю впливу аналогічних параметрів групи тофацитинібу та контрольної групи.</p> <p>Також заявник зазначає, що навіть збільшення ціни на тофацитиніб на 10% не призводить до значення ICER, що перевищує 3 ВВП на душу населення. Вартість інших ЛЗ в моделі розраховано на основі мінімальної ціни. Проте оскільки наявні тенденції до зростання цін на ЛЗ, варто враховувати, що малоімовірно, що в майбутньому державний платник зможе закуповувати ці ЛЗ за такими цінами. Тому, на думку заявника, ймовірність того, що реальний ICER у разі закупівлі тофацитинібу буде меншим, є високою.</p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <p>1. Показники користі є сферою невизначеності, оскільки в Україні не проводилось дослідження якості життя пацієнтів з пЮІА, а використані в моделі параметри є орієнтовними, оскільки відповідають іншій популяції пацієнтів і можуть не відповідати якості життя в умовах України.</p> <p>У моделі зроблено припущення, що якість життя в стані “на</p>

аналізу ефективності витрат	<p>лікуванні” збільшується залежно від тривалості перебування в цьому стані (від 0,53 в перші три місяці перебування до 0,78, коли час перебування становить понад 27 місяців); якість життя в стані “спалах захворювання” менша, ніж найменша якість життя в стані “на лікуванні” – використано зменшення якості життя на 0,03; якість життя в стані “прогресування” є меншою, ніж в стані “на лікуванні”, але трохи більшою, ніж в стані “спалах захворювання”, оскільки стан хронічний і пацієнт з часом адаптується до нього, у зв'язку з чим показник якості життя зменшується на 0,02; якість життя в стані “неактивне захворювання” більша за найкращу якість життя в стані “на лікуванні” на 0,02, а в стані “клінічна ремісія” – на 0,04.</p> <p>2. У моделі ймовірність переходу у стан “спалах захворювання” передбачає розрахунок методом LOCF (враховано тільки тих пацієнтів, у яких стан “спалах захворювання” був фактично зареєстрований).</p> <p>3. В обох групах дослідження метотрексат застосовувався у середній дозі 15 мг/м²/тиждень, але не більше, ніж 25 мг/тиждень. Аналогічний підхід було застосовано в моделі. В стані “на лікуванні” пацієнти отримують метотрексат в дозі 15 мг/м²/тиждень. В стані “неактивне захворювання” перші три місяці пацієнт отримує метотрексат в дозі 15 мг/м²/тиждень. Припускається, що в наступні три місяці стан пацієнта покращується і є клінічні підстави для зменшення тижневої дози метотрексату до 10 мг/м²/тиждень. У моделі зроблено припущення, що в стані “клінічна ремісія” клінічний стан пацієнта ще кращий, ніж в стані “неактивне захворювання”, тому доза метотрексату буде вдвічі менша, ніж в останні три місяці у стані “неактивне захворювання” (доза зменшується за рахунок частки пацієнтів, які продовжують отримувати метотрексат). У моделі зроблено припущення, що в станах “спалах захворювання” та “прогресування” клінічний стан пацієнта вимагає застосування максимально допустимої дози метотрексату – всі пацієнти отримують метотрексат в дозі 20 мг/м²/тиждень, але не більше ніж 25 мг/тиждень.</p> <p>4. Відповідно до даних Lovell et al., 2008²⁸ у моделі було враховано, що 96% пацієнтів довгостроково отримують НПЗП. З урахуванням частки пацієнтів, які довгостроково отримують НПЗП та структури закупівель відповідних НПЗП було розраховано відсоток пацієнтів, які будуть отримувати відповідний НПЗП в стані “на лікуванні”. У моделі зроблено припущення, що в стані “неактивне захворювання” клінічний стан пацієнта покращується, що дозволяє зменшити застосування НПЗП. Відповідно, в перші три місяці стану “неактивне захворювання” доза НПЗП зменшується вдвічі, в подальші три місяці ще вдвічі, для стану “клінічна ремісія” зроблено припущення, що клінічний стан пацієнта не потребує застосування НПЗП. В станах “спалах захворювання” та “прогресування” всі пацієнти застосовують НПЗП.</p>
-----------------------------	---

²⁸ Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1496-504. doi: 10.1002/art.23427. PMID: 18438876.

		<p>5. В моделі зроблено припущення, що певна частка пацієнтів буде довгостроково отримувати ГК. Відповідно до даних <i>Lovell et al., 2008</i>²⁸ у моделі було враховано, що 31% пацієнтів з пЮІА довгостроково отримують ГК в стані “на лікуванні”. Також у моделі було зроблено припущення, що в станах “неактивне захворювання” та “клінічна ремісія” пацієнти мають відносно кращий клінічний стан, а тому не потребують застосування ГК.</p> <p>В стані “на лікуванні” пацієнти отримують ГК в дозі 0,15 мг/кг/добу преднізолону; в стані “прогресування” вважається, що стан пацієнта гірший, ніж в стані “на лікуванні”, тому доза ГК збільшується до 0,2 мг/кг/добу. Стан “спалах захворювання” характеризується відносно різким загостренням захворювання та погіршенням клінічного стану. Тому для швидкого досягнення клінічного ефекту лікування розпочинається із дози 1 мг/кг/добу з подальшим зменшенням дози до 0,2 мг/кг/добу. В моделі враховані еквівалентні преднізолону дози метилпреднізолону та тріамцинолону.</p> <p>6. У зв'язку із відсутністю відповідних даних для розрахунку ймовірності виникнення прогресії захворювання було використано дані популяції пацієнтів із поліартикулярними, псоріатичними та ентезит-асоційованими формами ЮІА.</p> <p>7. У моделі враховано припущення, що щоквартально 0,5% пацієнтів (1,5% на рік) зі стану “клінічна ремісія” можуть перейти в стан “на лікуванні”.</p>
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування тофацитинібу на додаток до метотрексату забезпечує додаткові 1,56 QALY порівняно із застосуванням метотрексату, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 30-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні тофацитинібу з метотрексатом для лікування пацієнтів з активним пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD, становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є ефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в діапазоні 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00 грн – 395 832,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022²⁹.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. В основу моделі фармакоеконімічного аналізу заявника лягли дані з дослідження NCT02592434 (*Ruperto et al., 2021*), у яке було включено пацієнтів, які мали неадекватну відповідь на один чи більше DMARDs. Дані для підгрупи

²⁹ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

пацієнтів, що отримували попередньо cDMARD та принаймні один bDMARD, у публікації *Ruperto et. al., 2021* відсутні. За даними *post-hoc* аналізу дослідження частка пацієнтів, які попередньо отримували bDMARD становила 32% в групі тофацитинібу та 29% в групі плацебо, що становить третину всіх пацієнтів. Дані *post-hoc* аналізу свідчать про те, що результати для пацієнтів, які попередньо отримували bDMARDs є подібними до результатів для пацієнтів, які попередньо не отримували bDMARDs, проте у зв'язку з невеликою кількістю пацієнтів, включених в аналіз, та відсутністю статистичних оцінок результати слід інтерпретувати з обережністю.

На думку заявника редуція клінічних даних до підгрупи може бути причиною систематичних помилок. Тому зроблено припущення, що порівнювана ефективність та безпека заявленого ЛЗ у пацієнтів з пЮІА, які попередньо отримували метотрексат та принаймні один bDMARD буде аналогічною тій, що відповідає групі пацієнтів, що брала участь у дослідженні.

Отже, уповноважений орган приймає такий підхід заявника, проте зауважує, що це створює певну невизначеність щодо результатів фармакоеконічного аналізу. Додатково уповноважений орган погоджується з заявником, що показники користі та ймовірності переходів між станами в моделі є сферою невизначеності.

2. Заявником було зазначено, що тривалість часового горизонту було обрано відповідно до опублікованого фармакоеконічного аналізу імунобіологічних препаратів для лікування ЮІА (*Shepherd et. al., 2016*³⁰) та становить 30 років. У моделі фармакоеконічного аналізу заявника кількості пацієнтів у станах “клінічна ремісія” та “прогресування” відповідають найбільшим часткам пацієнтів вже через 5-5,5 років аналізу. При цьому, динаміка переходу пацієнтів між станами після цього періоду не є значущою, що і обумовлюється структурою моделі, а саме станами та ймовірностями переходу між ними. У публікації *Shepherd et. al., 2016* вказано, що часовий горизонт 30 років був визначений як достатній для оцінки витрат та результатів застосування досліджуваних медичних технологій, враховуючи невизначеність щодо довготривалості клінічної ефективності для дорослих пацієнтів з ЮІА.

На запит уповноваженого органу з метою оцінки стійкості моделі та невизначеності ключових параметрів заявником було додатково розраховано ICER при застосуванні у моделі часового горизонту 10 років та 70 років. Заявником було визначено, що ICER становитиме [REDACTED] грн/QALY та [REDACTED] грн/QALY відповідно. Також заявником зазначено, що результати РКД, які оцінюються в моделі, характеристики цільової популяції, відсутність локальних реєстрів свідчать про недоцільність вибору часового горизонту 70 років для даного захворювання, відповідно, ICER при часовому

³⁰ Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016 Apr;20(34):1-222. doi: 10.3310/hta20340. PMID: 27135404; PMCID: PMC4867422.

горизонті 70 років є малоінформативним для оцінки стійкості моделі, оскільки дана конфігурація моделі не враховує станів, у які може перейти пацієнт протягом 70 років лікування (застосування інших ЛЗ, інвалідизація, протезування тощо).

У зв'язку з цим необхідно зауважити, що уповноважений орган вважає аргументацію заявника щодо недоцільності застосування часового горизонту 70 років коректною. У той же час результати аналізу із застосуванням часового горизонту 10 років варто враховувати при прийнятті управлінських рішень оскільки дослідження, дані з якого лягли в основу фармакоеконімічного аналізу заявника, тривало 44 тижні, відповідно, екстраполяція таких даних на тривалий часовий горизонт (30 років) має високий ступінь невизначеності. Тому варто враховувати, що при коротшому часовому горизонті (10 років) витрати на тофацитиніб є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в діапазоні 3-5 ВВП на душу населення (395 832,00 грн – 659 720,00 грн).

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори створюють невизначеності щодо значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER).

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування тофацитинібу на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років.

Для розрахунку кількості пацієнтів із активним пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD заявником було враховано кількість зареєстрованих в Україні пацієнтів із ЮІА, частку пацієнтів, що потенційно отримують метотрексат в схемах з bDMARDs, кількість пацієнтів, які фактично отримують bDMARDs (пацієнти, які не зазнали “вислизання ефекту”), частку пЮІА в Україні, частку пацієнтів, які зазнають “вислизання ефекту”.

Відповідно, заявником було встановлено, що у перший рік лікування тофацитиніб потребуватимуть [REDACTED] пацієнтів, у наступні роки когорта пацієнтів буде щорічно збільшуватись на [REDACTED] пацієнтів за рахунок осіб, які зазнаватимуть “вислизання ефекту” від імунобіологічної терапії.

В аналізі впливу на показники бюджету заявника враховано, що пацієнти, які потребують лікування тофацитинібом отримують доступ до ЛЗ рівномірно протягом року.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування пацієнтів з активним пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD, наведено у таблиці 6.

Тофацитинібу цитрат для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату, у пацієнтів з масою тіла більше 40 кг, 15.01.2024

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування пацієнтів з активним пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість нових пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	■	■	■	■	■
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію	■	■	■	■	■
Діючий сценарій – без втручання: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість нових пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	■	■	■	■	■
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	■	■	■	■	■
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ	■	■	■	■	■
• з них витрати на тофацитиніб	■	■	■	■	■
Додатковий вплив на бюджет, грн	■	■	■	■	■

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при 100% переході пацієнтів на терапію тофацитинібом на додаток до метотрексату, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при 100% переході пацієнтів на терапію тофацитинібом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде незначним (оскільки не перевищуватиме 20 млн грн) у кожен з п'яти років аналізу.

Заявником було зазначено, що він вважає за доцільне зазначити у висновку уповноваженого органа, що “вартість препарату”, яка порівнюється зі шкалою не відповідає поняттю “вплив на бюджет”.

Уповноважений орган зазначає, що різниця витрат на “новий сценарій” та “діючий сценарій” відображена у показнику “додатковий вплив на бюджет”, у той час як зі шкалою впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб порівнюються саме витрати на заявлений лікарський засіб на кожен окремий рік досліджуваного часового горизонту. Інформація щодо шкали впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні за 2021 рік була опублікована на офіційному веб-сайті Державного експертного центру МОЗ України³¹. Наголошуємо на тому, що шкала оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні є рекомендованою та застосовується з метою надання якісної характеристики (незначний, помірний, середній, великий) необхідного фінансування для закупівлі лікарського засобу.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, також впливають на результати аналізу впливу на показники бюджету.

2. Враховуючи значну обмеженість статистичних даних щодо захворюваності та поширеності пЮІА, розрахована заявником потреба охорони здоров'я у заявленому ЛЗ може не відповідати фактичним даним потреби.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником.

³¹https://www.dec.gov.ua/materials/onovleni-rekomendovani-porogovi-znachennya-pokaznykiv-vplyvu-na-byudzheth-likarskyh-zasobiv-v-ukrayini-za-2021-r/?fbclid=IwAR3Yj3BJV_qkbb1Glr-5EGtHzmjaLo1NDdsSh_TA4s_QrTDiMXBPxCTX5NY&role=ua

Для визначеної у досьє цільової популяції та заявленого лікарського засобу обраний компаратор є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

За результатами проведеної державної ОМТ встановлено, що інформація щодо наявності клінічних переваг застосування тофацитинібу у комбінації з метотрексатом порівняно з застосуванням метотрексату+плацебо для лікування активного пЮІА у пацієнтів дитячого віку за даними дослідження NCT02592434 (Ruperto et al., 2021) надана коректно. При лікуванні пацієнтів з поліартикулярними формами ювенільного ідіопатичного артриту тофацитиніб+метотрексат порівняно з плацебо+метотрексат демонструє клінічну перевагу, зокрема щодо відсотку пацієнтів із спалахом (на 44 тиждень спалах рідше спостерігався у пацієнтів із групи тофацитинібу -23,69%, 95% СІ від -39,41 до -7,97; $p=0,0031$); часу до спалаху (протягом частини II дослідження час був коротшим у групі плацебо (медіана 155 днів), ніж в групі тофацитинібу (медіана не досягнута) HR 0,46, 95% СІ від 3,55 до 35,50; $p=0,0166$); середньої зміни балів за CHAQ-DI (медіана зміни з 18 тижня до 44 тижня дослідження у групі тофацитинібу -0,09, 95% СІ -0,17 до -0,01 та у групі плацебо 0,03, 95% СІ -0,06 до 0,12, $p=0,0292$).

Проте заявник зазначає, що у дослідженні NCT02592434 (Ruperto et al., 2021), яке представлено у клінічному розділі досьє, не всі учасники дослідження із пЮІА до того отримували лікування метотрексатом та принаймні одним біологічним DMARD, що відповідало би цільовій популяції та не всі отримували лікування метотрексатом впродовж дослідження. Враховуючи дані post-hoc аналізу, було зроблено припущення, що ефективність та безпека препарату у підгрупі пацієнтів, що відповідає цільовій популяції досьє, буде аналогічною тій, що отримана у групі пацієнтів, що брала участь у дослідженні, однак враховуючи невелику кількість пацієнтів для спостереження у підгрупах, а також те, що результати надані без статистичних оцінок, використовувати такі дані для формування висновків про вплив попередньої терапії біологічним DMARD на лікування тофацитинібом потрібно з обережністю.

Отже, показники порівняльної клінічної ефективності та безпеки тофацитиніб+метотрексат порівняно метотрексат+плацебо для лікування пацієнтів із активними пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічний DMARD, є невизначеністю.

Щодо порівняльної безпеки (публікація Ruperto et al., 2021), то загалом ПР протягом частини II дослідження спостерігались у 77,27% групи тофацитинібу та 74,12% групи плацебо. Клінічно значущі ПР становили 1,14% у групі тофацитинібу та 2,35% у групі плацебо, при цьому тяжкі ПР спостерігались у 0 пацієнтів з групи тофацитинібу та у 3,53% пацієнтів групи плацебо. Найбільш поширеними ПР були інфекції верхніх дихальних шляхів (у групі тофацитинібу 14,77% порівняно з 10,59% пацієнтів групи плацебо) та клінічно значущі інфекції у 1,14% пацієнтів групи тофацитинібу та 1,18% пацієнтів групи плацебо.

Для розрахунку потреби охорони здоров'я заявником були використані дані українських наукометричних видань щодо кількості пацієнтів із пЮІА, що є прийнятним підходом, проте враховуючи обмеженість статистичних даних щодо показників поширеності та захворюваності пЮІА в Україні, потреба у заявленому лікарському засобі для системи охорони здоров'я залишається невизначеною.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу тофацитиніб на додаток до метотрексату для лікування пацієнтів з активним пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD має додану користь, проте є більш витратним порівняно із застосуванням метотрексату (67,05% пацієнтів отримують метотрексат в обох групах лікування). Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) знаходиться в діапазоні 1-3 ВВП на душу населення, такі витрати є ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте варто зауважити, що фармакоеконічний аналіз заявником було проведено з урахуванням припущення, що дані клінічної ефективності та безпеки для інтервенції та компаратора для лікування пацієнтів з активним пЮІА, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного bDMARD, відповідають даним клінічної ефективності та безпеки пацієнтів, які брали участь у дослідженні NCT02592434, що створює певну невизначеність щодо результатів фармакоеконічного аналізу.

На підставі розрахунків, наданих заявником, уповноваженим органом було встановлено, що застосування тофацитинібу на додаток до метотрексату пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням метотрексату (67,05% пацієнтів отримують метотрексат в обох групах лікування), що є коректним – додатковий вплив на бюджет при 100% переході пацієнтів на терапію тофацитинібом на додаток до метотрексату коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде незначним (оскільки не перевищуватиме 20 млн грн) у кожен з п'яти років аналізу. Проте варто враховувати те, що розрахована заявником потреба може не відповідати фактичним даним, а також те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, що створює певну невизначеність щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського

засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я.

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу тофацитиніб за показанням: лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дорослих та пацієнтів дитячого віку з масою тіла більше 40 кг щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до позитивного переліку – Національного переліку основних лікарських засобів або переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

Відповідно до п.22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Державна ОМТ була проведена для лікарського засобу тофацитиніб у комбінації з метотрексатом для лікування пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату.

За результатами проведеної державної ОМТ встановлено, що є невизначеність щодо показників порівняльної клінічної ефективності та безпеки тофацитиніб+метотрексат порівняно метотрексат+плацебо для лікування пацієнтів із активними поліартикулярними формами ювенільного ідіопатичного артриту, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату, оскільки у дослідженні NCT02592434, що представлено у клінічному розділі досьє, не всі учасники дослідження із поліартикулярними формами ювенільного ідіопатичного артриту до того отримували лікування метотрексатом та принаймні одним біологічним хворобомодифікуючим протиревматичним препаратом та не всі отримували лікування метотрексатом впродовж дослідження. При цьому за результатами post - hoc аналізу було зроблено припущення, що порівнювана ефективність та безпека препарату у запитуваній підгрупі пацієнтів буде аналогічною тій, що отримана на групі пацієнтів, що брала участь у дослідженні NCT02592434.

Втім за результатами дослідження NCT02592434 (Ruperto et al., 2021) при лікуванні пацієнтів з поліартикулярними формами ювенільного ідіопатичного

артриту тофацитинібу+метотрексат порівняно з плацебо+метотрексат демонструє клінічну перевагу, зокрема щодо відсотку пацієнтів із спалахом (на 44 тиждень дослідження спалах рідше спостерігався у пацієнтів із групи тофацитинібу - 23,69%, 95% СІ від -39,41 до -7,97; $p=0,0031$); часу до спалаху (протягом подвійно-засліпої фази дослідження час був коротшим у групі плацебо (медіана 155 днів), ніж в групі тофацитинібу (медіана не досягнута) HR 0,46, 95% СІ від 3,55 до 35,50; $p=0,0166$); середньої зміни балів за анкетною оцінкою здоров'я дитини – індекс інвалідності (СНАQ-DI) (медіана зміни з 18 тижня до 44 тижня дослідження у групі тофацитинібу -0,09, 95% СІ -0,17 до -0,01 та у групі плацебо 0,03, 95% СІ -0,06 до 0,12, $p=0,0292$).

Щодо порівняльної безпеки (Ruperto et al., 2021), то загалом ПР протягом частини II дослідження спостерігались у 77,27% групи тофацитинібу та 74,12% групи плацебо. Клінічно значущі ПР становили 1,14% у групі тофацитинібу та 2,35% у групі плацебо, при цьому тяжкі ПР спостерігались у 0 пацієнтів з групи тофацитинібу та у 3,53% пацієнтів групи плацебо. Найбільш поширеними ПР були інфекції верхніх дихальних шляхів (у групі тофацитинібу-14,77%, у групі плацебо - 10,59%) та клінічно значущі інфекції (у групі тофацитинібу - 1,14%, у групі плацебо - 1,18%).

У 2023 року на сайті Державного експертного центру МОЗ України з посиланнями на публікацію Європейської медичної агенції (European medicines agency, EMA) оприлюднені рекомендації до спеціалістів системи охорони здоров'я щодо мінімізації ризиків злякисних новоутворень, серйозних серцево-судинних порушень, серйозних інфекцій, венозної тромбоемболії та смертності при застосуванні інгібіторів JAK. Хоча більша частота злякисних новоутворень, ризик розвитку серйозних серцево-судинних порушень, серйозних інфекцій, венозної тромбоемболії та смертності була зареєстрована при застосуванні інгібіторів JAK у пацієнтів з ревматоїдним артритом з певними факторами ризику порівняно з терапією інгібіторами ФНП-альфа, проте EMA застерігає, що ці ризики вважаються притаманними класу і стосуються всіх затверджених показань до застосування інгібіторів JAK для лікування запальних та дерматологічних захворювань.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування тофацитинібу на додаток до метотрексату забезпечує додаткові 1,56 QALY порівняно із застосуванням метотрексату (в аналізі враховано, що 67,05% пацієнтів отримують метотрексат в обох групах лікування), а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 30-річного часового горизонту. Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні тофацитинібу з метотрексатом для лікування пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату, становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER

в Україні такі витрати є ефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в діапазоні 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00 грн – 395 832,00 грн). Проте варто зауважити, що фармакоеконімічний аналіз заявником було проведено з урахуванням припущення, що дані клінічної ефективності та безпеки для інтервенції та компаратора для лікування пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату, відповідають даним клінічної ефективності та безпеки пацієнтів, які брали участь у дослідженні NCT02592434, що створює певну невизначеність щодо результатів фармакоеконімічного аналізу.

Застосування тофацитинібу на додаток до метотрексату пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням метотрексату (67,05% пацієнтів отримують метотрексат в обох групах лікування) – додатковий вплив на бюджет при 100% переході пацієнтів на терапію тофацитинібом на додаток до метотрексату коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде незначним (оскільки не перевищуватиме 20 млн грн) у кожен з п'яти років аналізу. Проте варто враховувати те, що розрахована заявником потреба може не відповідати фактичним даним, а також те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, що створює певну невизначеність щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету.

Таким чином, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення тофацитинібу для лікування пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату до позитивного переліку (Національного переліку основних лікарських засобів або переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я) встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо лікування ЮІА (Американського коледжу ревматології/Фонду артриту щодо лікування ювенільного ідіопатичного артриту 2019 року), проте відсутні рекомендації саме щодо застосування тофацитинібу для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дорослих та дітей з масою тіла понад 40 кг, зокрема і пацієнтів із активними поліартикулярними формами ювенільного ідіопатичного артриту, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного

препарату. Наразі в Україні відсутні чинні клінічні протоколи та стандарт медичної допомоги для пацієнтів із ЮІА;

- існує невизначеність щодо показників порівняльної клінічної ефективності та безпеки тофацитиніб+метотрексат порівняно з метотрексат+плацебо для цільової популяції, а саме пацієнтів із активними поліартикулярними формами ювенільного ідіопатичного артриту, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату. Втім за результатами дослідження NCT02592434 (Ruperto et al., 2021) при лікуванні пацієнтів з поліартикулярними формами ювенільного ідіопатичного артриту (серед яких лише третина отримувала попередню терапію біологічними хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами) встановлено клінічні переваги тофацитинібу порівняно із плацебо із статистично значущою різницею у результаті щодо виникнення спалаху до 44 тижня, досягнення відповіді ЛА/ACR30, досягнення відповіді ЛА/ACR 50, досягнення відповіді ЛА/ACR70, часу до спалаху захворювання, а також середньої зміни балів за анкетною оцінкою здоров'я дитини – індексу інвалідності (CHAQ-DI) порівняно з вихідними значеннями;

- за результатами аналізу профілю безпеки (Ruperto et al., 2021) встановлено, що у пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом (що включає пацієнтів із поліартикулярними формами, псоріатичним артритом і ентезит-асоційованим артритом) рідше спостерігались клінічно значущі побічні реакції, тяжкі побічні реакції, вибуття з дослідження через побічні реакції, прогресування та загострення ювенільного ідіопатичного артриту, проте частіше фіксувались інфекції верхніх дихальних шляхів. Додатково, враховуючи опубліковані ЕМА у 2023 році застереження, довготривала безпека застосування тофацитинібу у дітей з поліартикулярними формами ювенільного ідіопатичного артриту має ступінь невизначеності;

- якість доказових даних (прийнятна);

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні тофацитинібу на додаток до метотрексату порівняно із застосуванням метотрексату показали, що витрати на заявлену медичну технологію є ефективними (за умови застосування заявленої цінової пропозиції) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER (██████████ грн/QALY) знаходиться в діапазоні 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00 грн – 395 832,00 грн). Проте варто зауважити, що фармакоеконічний аналіз заявником було проведено з урахуванням припущення, що дані клінічної ефективності та безпеки для інтервенції та компаратора для лікування пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату, відповідають даним клінічної ефективності та безпеки пацієнтів, які брали участь у дослідженні

NCT02592434, що створює певну невизначеність щодо результатів фармакоеконічного аналізу;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет при 100% переході пацієнтів на терапію тофацитинібом на додаток до метотрексату коливається від ██████████ грн до ██████████ грн протягом 5 років аналізу. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде незначним (оскільки не перевищуватиме 20 млн грн) у кожен з п'яти років аналізу. Проте варто враховувати те, що розрахована заявником потреба може не відповідати фактичним даним, а також те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, що створює певну невизначеність щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету;

- епідеміологічні показники щодо захворювання (враховуючи обмеженість статистичних даних щодо захворюваності та поширеності поліартикулярних форм ювенільного ідіопатичного артриту розрахована заявником потреба системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є невизначеною);

- орієнтовна кількість пацієнтів за даними досі становить у перший рік ██████████ пацієнтів та з кожним наступним роком збільшення на ██████████ пацієнтів в рік за рахунок “вислизання ефекту” від імунобіологічної терапії;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 27.10.2014 №778 встановлено, що ювенільний ідіопатичний артрит віднесено до “Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування”. Забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування є однією із складових “Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки”);

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу тофацитиніб відсутні.

Враховуючи вищезазначене, зокрема невизначеність щодо даних клінічної ефективності та безпеки для заявленої цільової популяції пацієнтів, даних щодо потреби у заявленому лікарському засобі, результатів фармакоеконічного аналізу та аналізу впливу на показники бюджету, а також те, що заявником було надано до розгляду конфіденційну цінову пропозицію, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу тофацитинібу цитрат (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг) для лікування пацієнтів масою тіла понад 40 кг із активними поліартикулярними формами ювенільного ідіопатичного артриту, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного

Тофацитинібу цитрат для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, які мають неадекватну відповідь або непереносимість принаймні одного біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату, у пацієнтів з масою тіла більше 40 кг, 15.01.2024

біологічного хворобомодифікуючого протиревматичного препарату за умови застосування заявленої цінової пропозиції та з подальшим моніторингом даних реальної клінічної практики щодо кількості пацієнтів та аналізом даних щодо показників ефективності та безпеки для вищезазначеної популяції пацієнтів в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Додатково рекомендовано ініціювати створення мультидисциплінарної робочої групи з розробки клінічного протоколу та стандарту медичної допомоги пацієнтам із ювенільним ідіопатичним артритом.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.